

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 12/07/2023.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Taís Regina da Silva**

**Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua  
associada a fisioterapia no tratamento da Negligência  
Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral:  
Estudo Clínico Randomizado Multicêntrico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

**Botucatu  
2021**

Taís Regina da Silva

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua associada a fisioterapia no tratamento da Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral: Estudo Clínico Randomizado Multicêntrico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bazan

Botucatu  
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Tais Regina da.

Estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da negligência espacial unilateral após acidente vascular cerebral : estudo clínico randomizado multicêntrico / Tais Regina da Silva. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rodrigo Bazan

Capes: 40101070

1. Acidente vascular cerebral. 2. Cérebro - Doenças. 3. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 4. Estudo clínico.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; Estimulação transcraniana por corrente contínua; Estudo clínico; Negligência espacial unilateral.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho ao meu porto seguro, minha paz, minha força e  
alegria: Lucas Bronca.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por iluminar meus caminhos, sempre colocar pessoas especiais ao meu lado e me dar forças pra continuar.

Ao meu noivo, Lucas, por me incentivar, acolher, ouvir, aconselhar e sempre me manter motivada apesar das pedras no caminho. Por ser minha paz, minha luz e estar sempre de mãos dadas comigo.

À minha família, meu suporte, sempre dedicada me incentivando a ir adiante.

Ao meu orientador, Dr. Rodrigo Bazan, por toda dedicação, persistência e confiança. Durante todo o trabalho sempre confiante, buscando soluções quando encontrávamos obstáculos no caminho. Por nunca desistir e sempre manter o otimismo. Por sempre buscar formas de engrandecer o trabalho. Por estar sempre disponível para dar uma injeção de ânimo na equipe. Pela disponibilidade em ajudar em todas as fases do trabalho, apesar de todos os contratemplos da sua rotina. Agradeço por confiar a missão de conduzir esse estudo. Com certeza finalizo essa missão com infinitos aprendizados. Serei eternamente grata por essa oportunidade.

Ao amigo Gustavo Luvizutto que confiou essa proposta a mim e me deu esse presente tão grandioso, o qual me trouxe tantos momentos de superação, aprendizado e crescimento. Cuidei desse seu filho com todo amor, carinho e cuidado e espero ter alcançado e quem sabe até superado suas expectativas em relação a ele. Espero ter conduzido esse trabalho tão bem quanto eu sei que ele seria conduzido em suas mãos. Obrigada por estar presente em todas as fases do processo de crescimento do nosso trabalho, obrigada por sempre estar disponível para sanar dúvidas, ensinar e mostrar novos caminhos. Obrigada pela oportunidade, é sempre um prazer aprender com você e com o ELETRON TRIAL. Sigo te admirando pelo profissional que você já se tornou e vem se tornando a cada dia.

A querida amiga Laís, que esteve comigo em todos os dias de coleta. Que não mediu esforços para cumprir o seu papel no trabalho, muitas vezes deixando de realizar atividades pessoais importantes e priorizando o nosso estudo. Serei eternamente grata e sempre reconhecerei o seu esforço e dedicação. Obrigada!

À Fernanda Winckler por todo cuidado com as burocracias do nosso estudo. Por organizar e facilitar tanto meu trabalho durante o processo. Muito obrigada!

À toda Equipe ELETRON TRIAL e todos que colaboraram para que esse trabalho pudesse sair do papel: Laís, Rafael, Priscila, Lorena, Marcelo, Gabriela, Guilherme, Josiela, Gabriel, Fernanda, Juli, Helio, Evelin, Silméia, Leticia, Natalia. Meu muito obrigada, vocês com certeza tornaram esse caminhar mais leve e foram uma facilitação habilidosa para mim.

À equipe ELETRON TRIAL dos centros auxiliares: Dra. Adriana Conforto, Dra. Taiza Pontelli, Dr. Octavio Pontes, Diandra, Luan e Danielle, muito obrigada pela dedicação e confiança no

nosso trabalho.

Aos amigos pessoais que sempre comemoraram comigo minhas vitórias e me acolheram e deram força em momentos desafiadores: Josiela, Sandrinha, Samira, Fran, Taiane, Laís, Lorena, Rafael, Aline, Natalia, Ariadne, Amanda, Tizziane, e também minha cunhada, amiga e irmã Natalia, que sempre tem uma palavra de sabedoria e um novo olhar para os problemas. Luz no meu caminho.

A minha chefe Letícia, que permitiu e colaborou para que o projeto pudesse ser executado no Seção de Reabilitação do HC FMB UNESP.

Ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica e a todos os professores envolvidos nesse processo de aprendizagem.

Aos pacientes e familiares que participaram da pesquisa, confiaram nosso trabalho e se disponibilizaram a ajudar na construção do conhecimento, minha gratidão.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVC: Acidente Vascular Cerebral

A-ETCC: Estimulação Anódica por Corrente Contínua

BIT: *Behaviour Inattention Tests*

CBS: *Catherine Bergego Scale*

C-ETCC: Estimulação Catódica por Corrente Contínua

CPP: Córtex Parietal Posterior

CT: Tomografia computadorizada

D0: Triagem (screening)

D1: Avaliação inicial (primeiro dia de tratamento)

D8: Avaliação no oitavo dia de tratamento

D15: Avaliação do decimo quinto dia de tratamento

ETCC: Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua

EHI: Edinburgh Handedness Inventory

EQ-5D: *The European (5D) Quality of Life Scale*

HAD: Escala Hospitalar para Ansiedade e Depressão

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

MIF: Medida de Independência Funcional

MRI: Ressonância Magnética

mRS: *Modified Rankin Scale*

NEU: Negligência Espacial unilateral

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*

SCP: *Scale for Contraversive Pushing*

TE: Taxa de evolução

## LISTA DE FIGURAS

### **Artigo 1:**

**Figure 1.** ELETRON Trial's flowchart

### **Artigo 2:**

**Figure 1.** Brain stimulation using tDCS protocol. The red scale represents increase of cortical excitability and blue color represents decrease of cortical excitability. (A) Anodal tDCS, the anode (+) was placed over P4, and the cathode (-) was placed over the left supraorbital area; (B) Cathodal tDCS, the cathode (-) was placed over P3, and the anode (+) was placed over the right supraorbital area.

**Figure 2.** CONSORT Flow diagram

**Figure 3.** Prevalence of USN between the groups during the study period. D1: baseline; D8: after 8 sessions of tDCS and physical therapy; D15: after 15 sessions of tDCS and physical therapy.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Questionário de efeitos adversos

**Tabela 2.** Análise descritiva dos desfechos dos pacientes com Negligência Espacial Unilateral após Acidente Vascular Cerebral incluídos no estudo

### **Artigo 1:**

**Table 1.** ELETRON Trial Inclusion and Exclusion Criteria

**Table 2.** Recruitment carried out by Centers 1, 2 and 3

**Table 3.** Reasons for exclusion of patients recruited at Centers 1, 2 and 3

### **Artigo 2:**

**Table 1.** Demographic· medical history· medication· hospitalar information and baseline off all groups

**Table 2.** Outcomes comparison between groups

**Table 3.** Safety: the main related and non-related side effects

## SUMÁRIO

Resumo .....	11
Abstract .....	12
1. Introdução .....	13
2. Objetivo .....	21
3. Justificativa .....	22
4. Pacientes e Métodos.....	23
5. Resultados .....	34
6. Artigo 1 .....	35
7. Artigo 2 .....	48
8. Discussão.....	72
9. Conclusão .....	75
10.Outras Informações.....	76
11.Referências .....	77
12. Anexos.....	87
Anexo 1. Publicação Study Protocol – ELETRON Trial.....	87
Anexo 2. Ficha de Avaliação - Triagem D0.....	88
Anexo 3. Protocolo Fisioterapia .....	103
Anexo 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	106
Anexo 5. Ficha de Avaliação - D1.....	107
Anexo 6. Ficha de Avaliação – D8 e D15 .....	121
Anexo 7. Parecer Comitê de Ética Centro Principal, Centro 1 e Centro 2 .....	122

## RESUMO

**Introdução:** A negligência espacial unilateral (NEU) após Acidente Vascular Cerebral (AVC) pode ser causada por perturbações do equilíbrio da atividade elétrica cerebral em ambos os hemisférios, sendo que na área lesionada há diminuição da excitabilidade cortical. A literatura recente sugere que a percepção espacial poderia ser melhorada através do reequilíbrio da atividade hemisférica por meio de estimulação cerebral não-invasiva. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da fisioterapia após estimulação anódica transcraniana por corrente contínua (A-ETCC) e estimulação catódica transcraniana por corrente contínua (C-ETCC) para melhorar as deficiências visuoespaciais e funcionais em indivíduos com NEU após acidente vascular cerebral. **Métodos:** Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, acima de 18 anos, com diagnóstico de AVC na região do hemisfério direito, há no mínimo 3 semanas e no máximo 6 meses, confirmadas por exame de imagem e com diagnóstico de NEU confirmado pela Escala de *Behaviour Inattention Tests* (BIT), padrão ouro para esse diagnóstico. Os pacientes foram randomizados, com programa de distribuição aleatória (Software R4.0.3) gerado por computador em três grupos: 1. Tratamento com ETCC Anódica na região parietal à direita; 2. Tratamento com ETCC Catódica na regiões parietal à esquerda; 3. Controle (ETCC modo *sham*). Todos os pacientes realizaram 20 min de estimulação seguidos de 1 hora de fisioterapia totalizando 15 sessões. Os indivíduos foram avaliados por meio da Escala de BIT, Escala de Catherine Bergego (CBS), *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), Medida de Independência Funcional (MIF), Índice de Barthel (IB), Escala Modificada de Rankin (mRS) e Escala de Qualidade de Vida (EQ-5D), antes da primeira sessão (D0 e D1), na oitava sessão (D8) e na décima quinta sessão (D15) por um investigador cego ao tratamento que o paciente recebeu. Foi considerado desfecho primário a taxas de evolução (TE) da NEU de acordo com a pontuação da BIT. O desfecho co-primário foi a TE da NEU de acordo com a pontuação da CBS. Os desfechos secundários foram a TE dos resultados neurológicos e funcionais com base na pontuação do NIHSS, mRS, IB, MIF e EQ-5D. **Resultados:** O total de 51 pacientes com AVC na fase subaguda e NEU foram incluídos, 5 foram excluídos após randomização e 46 pacientes finalizaram o protocolo, desses, 26 mulheres (56,5%) e 20 brancos (43,5%). A idade média dos participantes foi de 64,5 anos (35,0 - 84,0). Houve aumento estatisticamente significativo na TE do BIT entre o pós-tratamento (D15) e a linha de base (D0) no grupo A-ETCC ( $b = 0,29$ ; IC 95% 0,11-0,48;  $p = 0,003$ ) em comparação com o Sham. As TE de NIHSS, mRS, IB, MIF e EQ-5D entre dois momentos (D8-D1 e D15-D1) foram significativamente positivas e diferentes de zero no grupo Sham. No entanto, houve diferença significativa entre o grupo sham e A-ETCC e C-ETCC apenas para NIHSS e mRS. Nenhum evento adverso sério foi observado. **Conclusão:** Ambas as técnicas (A-ETCC e C-ETCC) reduziram a gravidade do AVC e melhoraram o nível de dependência, mas apenas A-ETCC reduziu a NEU após o AVC. A fisioterapia após a estimulação cerebral é viável e potencialmente transformadora para o tratamento da NEU e ETCC deve ser incluída como uma ferramenta de efeito priming da neuroreabilitação.

Registro do Ensaio: Ensaio Controlados Atuais, RBR-78jvzx - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (Rebec), registrado em 13 de março de 2016.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; negligência espacial unilateral; estimulação transcraniana por corrente contínua; reabilitação; ensaio clínico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Unilateral spatial neglect (USN) after stroke can be caused by disturbances in the balance of brain electrical activity in both hemispheres, and in the injured area there is a decrease in cortical excitability. Recent literature states that spatial perception could be improved by rebalancing hemispheric activity through non-invasive brain stimulation. **Objective:** To evaluate the effects of physical therapy after transcranial anodic direct current stimulation (A-tDCS) and transcranial cathodic direct current stimulation (C-tDCS) to improve visual-spatial and desirable impairments in compliance with USN after stroke .

**Methods:** Both genders, over 18 years old, with a diagnosis of stroke in the region of the right hemisphere, for at least 3 weeks and at most 6 months, confirmed by imaging and with a diagnosis of USN confirmed by the Scale, were included. Behavioral Inattention test (BIT), gold standard for this diagnosis. The patients were randomized, using a computer-generated randomization program (Software R4.0.3), into three groups: 1. Treatment with Anodic tDCS in the right parietal region; 2. Treatment with cathodic tDCS in the left parietal region; 3. Control (tDCS sham mode). All patients performed 20 min of stimulation followed by 1 hour of physical therapy, totaling 15 sessions. The requirements were obtained through the BIT Scale, Catherine Bergego Scale (CBS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Functional Independence Measure (FIM), Barthel Index (BI), Modified Rankin Scale (mRS ) and Quality of Life Scale (EQ-5D), before the first session (D0 and D1), in the eighth session (D8) and in the fifteenth session (D15) by an investigator blinded to the treatment selected by the patient. The USN evolution rate (ER) according to the BIT score was considered the primary outcome. The co-primary outcome was the UNS ER according to the CBS score. Secondary outcomes were ER of neurological and transmitted outcomes based on NIHSS scores, mRS, BI, FIM, and EQ-5D. **Results:** A total of 51 patients with stroke in the subacute phase and NEU were included, 5 were excluded after randomization and 46 patients completed the protocol, of these, 26 women (56.5%) and 20 white (43.5%). The mean age of participants was 64.5 years (35.0 - 84.0). There was a statistically significant increase in BIT ER between post-treatment (D15) and baseline (D0) in the A-tDCS group ( $b = 0.29$ ; 95% CI 0.11-0.48;  $p = 0.003$ ) compared to Sham. As NIHSS TE, mRS, BI, FIM and EQ-5D between two time points (D8-D1 and D15-D1) were positive and different from zero in the Sham group. However, there was significant difference between the sham group and A-tDCS and C-tDCS only for NIHSS and mRS. No serious adverse events were observed. **Conclusion:** Both techniques (A-tDCS and C-tDCS) reduced stroke severity and improved dependency level, but only A-tDCS reduced USN after stroke. Physiotherapy after brain stimulation is feasible and potentially transformative for the treatment of USN and tDCS should be included as an effective neurorehabilitation preparation tool.

**Trial Registration:** Current Controlled Trials, RBR-78jvzx - Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec), registered on March 13, 2016.

**Keywords:** stroke; unilateral spatial neglect; transcranial direct current stimulation; rehabilitation; clinical trial.

## 1. INTRODUÇÃO

O lobo parietal possui anatomia funcional individualizada, constituída por neocórtex receptivo e associativo que integram informações somestésicas, com conexão para regiões anteriores do sistema nervoso central responsáveis pela motricidade ou posteriores, pela recepção visual ou linguagem. Sua organização funcional é importante para a integração somestésica e o reconhecimento tátil dos objetos (SCHOTT; DUMAS, 1969; CRITCHEY, 1953).

As alterações na região parietal podem apresentar comportamentos de extinção tátil ou estereognosia (LHEMITTE; CAMBIER, 1961), bem como modificações súbitas na forma, tamanho ou volume de objetos ou parte do corpo (AJURIAGUERRA; HECAEN, 1960), e o não reconhecimento do espaço ou qualquer estímulo a este aplicado (HALLSBAND et al., 1985), o que é denominado como síndrome de heminegligência ou negligência espacial unilateral (NEU).

Negligência espacial unilateral designa uma assimetria no processamento de informações sobre o corpo ou espaço devido à lesão cerebral adquirida, a qual não pode ser explicada por déficits sensoriais ou motores (CUBELLI et al., 2017). Clinicamente pode ser observada quando o indivíduo não responde a estímulo tátil ou visual em um dos lados do corpo ou espaço. Essa alteração gera dificuldade para o paciente reportar, responder, orientar ou interpretar qualquer estímulo recebido do lado comprometido (FRIEDLAND; WEINTEIN, 1977; KIM et al., 1999; SWAN, 2001). A NEU é considerada importante preditor de efeitos negativos relacionados a funcionalidade e qualidade de vida a longo prazo em pacientes pós Acidente Vascular Cerebral (AVC), (SCRUTINIO et al., 2017; LUVIZUTTO et al., 2018; SOBRINHO et al., 2018) além disso, segundo Luvizutto et al. (2018), quanto maior a gravidade de NEU durante a fase aguda do AVC pior prognóstico funcional e autonomia do paciente a longo prazo.

Dentre as doenças mais frequentes do sistema nervoso central, o AVC do hemisfério não-dominante é a etiologia mais comum para a presença da NEU, por obstrução da artéria carótida ou cerebral média direita, ou oclusão de artérias do sifão carotídeo ou artérias cerebrais posteriores (BENSON et al., 1974; ALBERT et al., 1973).

Linhas convergentes sugerem que o hemisfério direito tem papel fundamental na distribuição da atenção. Esses estudos relatam que lesões no hemisfério esquerdo alteram somente o hemiespaço direito e lesões no hemisfério direito altera ambos os lados no espaço (HEILMAN et al., 1980; WEINTRAUB et al., 1987; MESULAM, 1999). Bowen et al. (1999), concluiu após revisão de literatura

que negligência espacial unilateral é mais frequente em lesões do hemisfério direito, particularmente no lobo parietal ou região posterior do lobo parietal direito.

A lesão causada pelo AVC no córtex parietal direito pode causar desinibição do hemisfério esquerdo e, portanto, uma superativação patológica deste último. Esta superativação na esquerda deprime a atividade neural por um aumento da inibição no hemisfério direito, agravando o déficit no sistema perceptual (MURI et al., 2013). O desequilíbrio da atividade elétrica cerebral em ambos os hemisférios, e a diminuição da excitabilidade cortical na área lesionada, pode resultar em NEU e portanto, têm-se sugerido que a percepção espacial poderia ser melhorada através do reequilíbrio da atividade hemisférica por meio de estimulação cerebral não invasiva.

A estimulação cerebral não invasiva pode ser realizada por meio de técnicas que criam correntes elétricas ou magnéticas de baixa ou alta intensidade no córtex cerebral com o objetivo de modular ou estimular a atividade de neurônios corticais, sendo composta principalmente pela estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) (MCINTOSH et al., 2002; NIJBOER et al., 2011).

Estudos sugerem que as técnicas de estimulação cerebral não invasiva podem auxiliar como ferramentas adjuvantes na reabilitação de pacientes com diagnóstico de AVC para promover a recuperação motora (FREGNI et al., 2021; BAI et al., 2019; HARRIS-LOVE; COHEN, 2006; HUMMEL; COHEN, 2006; TALELLI; ROTHWELL, 2006; EDWARDS; FREGNI, 2008).

A ETCC é um método não invasivo usado para modular a excitabilidade cortical pela aplicação de corrente contínua para o cérebro. A EMT cria campos magnéticos que penetram o cérebro e despolariza neurônios piramidais do córtex cerebral. Ambas técnicas tem apresentado como resultado melhora nas habilidades perceptuais, cognitivas e motoras (MCINTOSH et al., 2002; NIJBOER et al., 2011).

Kashiwagi et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática que mostrou efeito benéfico da EMT na redução da NEU pós AVC, e necessidade de mais estudos com metodologia criteriosa abordando o uso da ETCC para essa finalidade. A EMT parece apresentar mais ativação da rede neural e maior neuroplasticidade a longo prazo, porém é necessário um equipamento de alto custo, não portátil, que dificulta o uso durante a terapia. A ETCC tem como vantagem menor custo do aparelho, o fato de ser portátil e fácil de usar e manipular. Sendo assim, maiores estudos sobre essa técnica para o tratamento da NEU pós AVC poderá resultar em melhor custo benefício da técnica.

## **7.CONCLUSÃO**

A ETCC Anódica (A-ETCC) foi eficaz e produziu efeito priming significativo para protocolo de fisioterapia, melhorando as deficiências visuoespaciais e reduzindo a NEU na fase subaguda do AVC.

Ambas técnicas (A-ETCC e C-ETCC) reduziram a gravidade do AVC e o nível de dependência funcional. O uso da ETCC anódica como recurso associado a fisioterapia é viável e potencialmente transformador no tratamento da NEU e deve ser considerado como uma ferramenta de efeito priming.

## **8. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### CENTROS AUXILIARES NO ESTUDO

#### 1. Universidade de São Paulo – Campus São Paulo

Responsável: Profa. Dra. Adriana Bastos Conforto Atuação: Recrutamento e estimulação com objetivo de aumentar a casuística. A doutora responsável pelo centro é atualmente chefe do Grupo de Doenças Cerebrovasculares e do Laboratório de Neuroestimulação da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) e possui vasta experiência na área de neuromodulação com ETCC, inclusive esta é uma das suas principais linhas de pesquisa. Este centro possui uma Unidade de AVC e dessa forma espera-se que a taxa de recrutamento desse centro se mantenha similar a do centro principal do estudo.

#### 2. Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão Preto

Responsável: Prof. Adjunto Dr. Octavio Pontes-Neto e Profa. Dra. Taiza Elaine Grespan dos Santos-Pontelli Atuação: Recrutamento e estimulação com objetivo de aumentar a casuística. A doutora responsável pelo centro é Pesquisadora pós-doutora do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, participou do Intensive Course in Transcranial Magnetic Stimulation e do Intensive Course in Transcranial Direct Current Stimulation oferecido pelo Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Harvard, Boston, EUA, em 2011 e tem como uma de suas principais linhas de pesquisa a neuromodulação com ETCC. Este centro possui uma Unidade de AVC com 10 leitos e dessa forma espera-se que a taxa de recrutamento desse centro se mantenha similar a do centro principal do estudo.

#### 3. Toronto Western Hospital - University Health Network

Responsável: Prof. Dr. Vitor Mendes Pereira Atuação: Análise cega dos desfechos e eventos adversos do estudo e suporte metodológico. O doutor responsável é médico neurologista e tem ampla experiência na área de AVC e pesquisas relacionadas a esta área. Está vinculado ao Toronto Western Hospital e a University Health Network.

## 10. REFERÊNCIAS

Agrell BM, Dehlin OI, Dahlgren CJ. Neglect in elderly stroke patients: a comparison of five tests. *Psychiatry Clin Neurosci.* 51(5):295-300. 1997.

Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurol.* 23:658-64. 1973.

Ajuriaguerra, J., Hecaen, H. *Le cortex cérébral.* Masson: Paris, 1 vol, 458p.1960.

Azouvi P, Olivier S, de Montety G, Samuel C, Louis-Dreyfus A, Tesio L. Behavioral assessment of unilateral neglect: study of the psychometric properties of the Catherine Bergego Scale. *Arch Phys Med Rehabil*;84(1):51-7. 2003.

Azouvi P, Jacquin-Courtois S, Luauté J. Rehabilitation of unilateral neglect: evidence-based medicine. *Ann Phys Rehabil Med.* 60: 191–7. 2017.

Bai X, Guo Z, He L et al. Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis *Neural Plast.* 1372138. 2019.

Barret A M, Boukrina O, Saleh S. Ventral attention and motor network connectivity is relevant to functional impairment in spatial neglect after right brain stroke. *Brain Cogn.* 129:16-24. 2019.

Bang, D. H., Bong, S. Y. Effect of combination of transcranial direct current stimulation and feedback training on visuospatial neglect in patients with subacute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci.* Sep; 27(9):2759-2761. 2015.

Baccini M, Paci M, Rinaldi LA. The Scale for Contraversive Pushing: A Reliability and Validity Study. *Neurorehabil Neural Repair.* Dec;20(4):468-72. 2006.

Benson DF, Segarra J, Albert ML. Visual agnosia-prosopagnosia. A clinicopathologic correlation. *Arch Neurol.* 30(4):307-10. 1974.

Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq*

Neuropsychiatr. 52:1-7. 1994.

Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA et al - Transtornos de humor em enfermarias de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Rev Saúde Pública, 29:355-363. 1995.

Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. Nature. 10(196):584–585. 1962.

Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarization on the cerebral cortex of rat (1) during the current flow and (2) in the production of long lasting after effects. J. Physiol. 172:369–382. 1964.

Blay SL, Mari JJ, Ramos LR. O uso do “Face-Hand Test” como instrumento para rastrear as síndromes psicorgânicas. Estudo piloto. Rev saúde publ. 23:395-400. 1989.

Bowen, A., McKenna, K., Tallis, R. Reasons for variability in the reported rate of occurrence of unilateral spatial neglect after stroke. Stroke. 30:1196-202. 1999.

Buetefisch C M. Role of the Contralesional Hemisphere in Post-Stroke Recovery of Upper Extremity Motor Function. Front Neurol. 16;6:214. 2015.

Butter CM. Effect of stimuli in right hemispace on left-sided neglect in a line cancellation task. Neuropsychologia. 30(10):859-64. 1992.

Campbell WW. De Jong’s neurological examination. 6<sup>th</sup> ed. Lippincott, Philadelphia. 2005.

Cermak A S, Hausser J. The Behavioral Inattention Test for Unilateral Visual Neglect: A Critical Review. Physical & Occupational Therapy in Geriatrics. 7 (3):43-53. 1989.

Chen P, Hreha K, Fortis P, Goedert KM, Barrett AM. Functional assessment of spatial neglect: a review of the Catherine Bergego Scale and an introduction of the Kessler Foundation Neglect Assessment Process. Top Stroke Rehabil. 19:423–35. 2012.

Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis.*27(2):119-22. 2009.

Corbetta, M., Shulman, G. L. Spatial Neglect and Attention Networks. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 569–599. 2011.

Critchley, M. *The parietal lobes*. Arnold: Londres, 1 vol, 480p. 1953.

Cubelli, R. Definition: Spatial neglect. *Cortex*, 92, 320–321. 2017.

Dambeck, N., Sparing, R., Meister, I. G., Wienemann, M., Weidemann, J., Topper, R., et al. Interhemispheric imbalance during visuospatial attention investigated by unilateral and bilateral TMS over human parietal cortices. *Brain Res.* 1072:194–199. 2006.

Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 11;11(11):CD009645. 2020.

Edwards D, Fregni F. Modulating the healthy and affected motor cortex with repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke: development of new strategies for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation.* 23:3–14. 2008.

Fan J, Li Y, Yang Y, Qu Y, Li S. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Unilateral Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 97(4):261-269. 2018.

Feinberg TE, Haber LD, Stacy CB. Ipsilateral extinction in the hemineglect syndrome. *Arch Neurol.* 47:802-4. 1990.

Ferber S, Karnath HO. How to assess spatial neglect--line bisection or cancellation tasks? *J Clin Exp Neuropsychol.* 23(5):599-607. 2001.

Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature clinical practice. Neurol.* 37:383-93. 2007.

Fregni F, El-Hagrassy M M, Pacheco-Barrios K et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders *International Journal of Neuropsychopharmacology* 24(4): 256–313. 2021.

Friedland, R. P., Weinstein, E. A. Hemi-inattention and hemisphere specialization: introduction and historical review. *Adv Neurol.* 18:1-13. 1977.

Gottesman, R. F., Kleinman, J. T., Davis, C., Heidler-Gary, J., Newhart, M., Kannan, V., et al. Unilateral neglect is more severe and common in older patients with righthemispheric stroke. *Neurology.* 71:1439-44. 2008.

Halligan PW, Burn JP, Marshall JC, Wade DT. Visuo-spatial neglect: qualitative differences and laterality of cerebral lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 55:1060-8. 1992.

Halligan PW, Marshall JC, Wade DT. Visuospatial neglect: underlying factors and test sensitivity. *Lancet.* 2(8668):908-11. 1989.

Halsband, U., Gruhn, S., Ettliger, G. Unilateral spatial neglect and defective performance in one half of space. *Int J Neurosci.* (3-4):173-95. 1985.

Harris-Love ML, Cohen LG. Noninvasive cortical stimulation in neurorehabilitation: a review. *Arch Phys Med Rehabil.* 87: S84–93. 2006.

Heilman, D. M., Van Den Abell, T. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurol.* 30:327-30. 1980.

Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 5:708–12. 2006.

Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci.* 23: 10867–72. 2003.

Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology.* 64(5):872-5. 2005.

Kashiwagi, F. T., El Dib, R., Gomaa, H., Gawish, N., Suzumura, E. A., da Silva, T. R., Bazan, R. Noninvasive Brain Stimulations for Unilateral Spatial Neglect after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Controlled Trials. *Neural Plasticity*. 2018.

Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil*. 1(1):6-18. 1987.

Keller I, Schindler I, Kerkhoff G, von Rosen F, Golz D. Visuospatial neglect in near and far space: dissociation between line bisection and letter cancellation. *Neuropsychologia*. 43(5):724-31. 2005.

Kim, M., Na, D. L., Kim, G.M., Adair, J. C., Lee, K. H. , Heilman, K. M. Ipsilesional neglect: behavioural and anatomical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 67:35-8. 1999.

Kinsbourne, M. Mechanisms of unilateral neglect. Elsevier Science Publishers B.V. (North-Holland). 1987.

Ko, M. K., Han, S. H., Park, S. H., Seo, J. H., Kim, Y. H. Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neuroscience Letters*, vol. 448, no. 2, pp. 171–174. 2008.

Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, Rothwell JC. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci*. 27:6815–6822. 2007.

Làdavas, E., Giuliotti, S., Avenantietal, A. "A-tDCS on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect," *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 33, no. 5, pp. 647–662. 2015.

Lee BH, Kang SJ, Park JM, Son Y, Lee KH, Adair JC, Heilman KM, Na DL. The Character-line Bisection Task: a new test for hemispatial neglect. *Neuropsychologia*. 42(12):1715-24. 2004.

Lhermitte, F., Cambier, J. Les perturbation somatognosiques en pathologie

nerveuse. Masson: Paris, 1 vol, 79p. 1961.

Lim JY, Kang EK, Paik N-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. *J Rehabil Med.* 425:447-52. 2010.

Luvizutto GJ, Rizzati GR, Fogaroli MO *et al.* Treatment of unilateral spatial neglect after stroke using transcranial direct current stimulation (ELETRON trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 17: 479. 2016.

Luvizutto G J, Moliga, A F, Rizzatti, G R S, Fogaroli, M O, Moura Neto, E, Nunes, H R C, Resende, L A L, Bazan, R. Unilateral spatial neglect in the acute phase of ischemic stroke can predict long-term disability and functional capacity. *Clinics, São Paulo* , v. 73, e131, 2018 .

Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.*14:61-5. 1965.

Marques CLS, de Souza JT, Gonçalves MG *et al.* Validation of the Catherine Bergego Scale in patients with unilateral spatial neglect after stroke. *Dement Neuropsychol.* 13: 82–8. 2019.

Mesulam, M. M. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulated contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Phil Trans R Soc Lond B.* 354:1325-46. 1999.

McIntosh RD, Rossetti Y, Milner AD. Prism adaptation improves chronic visual and haptic neglect: a single case study. *Cortex.* 38:309–20. 2002.

Myllius V, Ayache SS, Zouari HG, Aoun-Sebaiti M, Farhat WH, Lefaucheur JP. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: hemispatial neglect. *Expert Rev Neurother.* 12(8):983-991. 2012.

Müri RM, Cazzoli D, Nef T, Mosimann U P, Hopfner S, Nyffeler T. Non-Invasive Brain Stimulation in Neglect Rehabilitation: An Update. *Front Hum Neurosci.* 7: 248. 2013.

Nijboer TC, Nys GM, van der Smagt MJ, van der Stigchel S, Dijkerman HC. Repetitive long-term prism adaptation permanently improves the detection of contralesional visual stimuli in a patient with chronic neglect. *Cortex.* 47:

734–40. 2011.

Nitsche, M., Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 527(3):633–639. 2000.

Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Tergau, F. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex, *J. Physiol.* 568:291–303. 2005.

Nitsche, M. A., Paulus, W. Transcranial direct current stimulation – update. *Restorative Neurology and Neuroscience.* 29 463–492. 2011.

Oldfield R C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 9(1):97-113. 1971.

Pauly PJ. The political structure of the brain: cerebral localization in Bismarckian Germany. *Electroneurobiologia.* 14(1):25–32. 2005.

Pinto EB, Maso I, Vilela RN, Santos LC, Oliveira-Filho J. Validation of the EuroQol quality of life questionnaire on stroke victims. *Arq Neuropsiquiatr.* 69(2B):320-3. 2011.

Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Plum and Posner’s diagnosis of stupor and coma. 4<sup>th</sup> ed. Oxford University Press, New York. 2007.

Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin. Neurophysiol.* 14(4):651–655. 2003.

Reeves RR, Bullen JA. Misuse of the Face-Hand Test for Psychogenic neurological deficits. *J Clin Psychiatry.* 55:8. 1994.

Riberto M, Miyazaki M H, Juca S S H et al. Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. *ACTA FISIATR.* 11(2): 72-76. 2004.

Salazar, A. P. S., Vaz, P. G., Marchese, R. R., Stein, C., Pinto, C., & Pagnussat, A. S. Noninvasive Brain Stimulation Improves Hemispatial

Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99(2), 355–366. 2018.

Santos J J A, Costa T A, Guilherme J H et al. Adaptation and cross-cultural validation of the Brazilian version of the Warwick-Edinburgh mental well-being scale. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 61 (3). 2015.

Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line Bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurol.* 30:509-17. 1980.

Schabrun SM, Chipchase LS. Priming the brain to learn: the future of therapy? *Man Ther.* 17: 184–6. 2012.

Schlaug et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke Recovery. *ArchNeurol.* 65(12):1571-1576. 2008.

Schott, B., Michel, F., Michel, D., Dumas, R. Apraxie ideomotrice gauche avec main gauche anomique. Syndrome de ddconnexion calleuse. *Rev Neurol (Paris)*; 120:359-65. 1969.

Scrutinio, D., Lanzillo, B., Guida, P., Mastropasqua, F., Monitillo, V., Pusineri, M., et al. Development and validation of a predictive model for functional outcome after stroke rehabilitation: the Maugeri model. *Stroke.* 48: 3308–15. 2017.

Smit, M et al. Transcranial direct current stimulation to the parietal cortex in hemispatial neglect: A feasibility study. *Neuropsychologia.* Jul;74:152-61. 2015.

Spaccavento S, Cellamare F, Falcone R et al. Effect of subtypes of neglect on functional outcome in stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 60(6):376-381. 2017.

Sparing, R., Thimm, M., Hesse, M. D., Kust, J., Harbe, H., Fink, G. R. Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain.* 132; 3011-3020. 2009.

Sobrinho KRF, Santini ACM, Marques CLS, Gabriel MG, Neto EM, de Souza LAPS, Bazan R, Luvizutto GJ. Impact of unilateral spatial neglect on chronic patient's post-stroke quality of life. *Somatosens Mot Res.* Sep - Dec;35(3-

4):199-203. 2018.

Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study. *J Rehabil Med.* 413:162-5. 2009.

Starkstein S E, Fedoroff J P, Price T R, Leiguarda R & Robinson R G. Anosognosia in patients with cerebrovascular lesions: A study of causative factors. *Stroke.* 23:1446-1453. 1992.

Sunwoo, H., Kim, Y. H., Chang, W. H., Noh, S., Kim, E. J, Ko, M. H. Effects of dual 449 transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral 450 visuospatial neglect. *Neurosci Lett.* Oct 25; 554:94-98. 2013.

Swan, L. Unilateral Spatial Neglect. *Phys The.* 81:1572-80. 2001.

Talelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol.* 19:543–50. 2006.

Tanaka, T., Ifukube, T., Sugihara, S., Izumi, T. A case study of new assessment and training of unilateral spatial neglect in stroke patients: effect of visual image transformation and visual stimulation by using a Head Mounted Display system (HMD). *J Neuroeng Rehabil.* 7:20. 2010.

Teasell R, Salbach NM, Foley N, Mountain A, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. Part One: Rehabilitation and Recovery Following Stroke; 6th Edition Update 2019. *Int J Stroke.* 15(7):763-788. 2020.

Vanier M, Gauthier L, Lambert J, Pepin EP, Robillard A, Dubouloz CJ, et al. Evaluation of left visuospatial neglect: norms and discrimination power of two tests. *Neuropsychology.* 4:87-96. 1990.

Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 388(10053):1545–602. 2016.

Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al.

Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 388(10053):1459–544. 2016.

Watson RT, Miller BD, Heilman KM. Evoked potential in neglect. *Arch Neurol*. 34:224-7. 1977.

Weintraub, S., Mesulam, M. M. Right cerebral dominance in spatial attention: further evidence based on ipsilateral neglect. *Arch Neurol*. 44:621-5. 1987.

Winstein, C. J. et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. 47:000-000. 2016.

Yi, Y. G., Chun, M. H., Do, K. H., Sung, E. J., Kwon, Y. G., Kim, D. Y. The Effect of 390 Transcranial Direct Current Stimulation on Neglect Syndrome in Stroke 391 Patients. *Ann Rehabil Med*. Apr; 40(2):223-229. 2016.

Zigmond A S, Snaith R P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 67(6):361-70. 1983.